

**JP10230158**

Publication Title:

MANUFACTURE OF MICROCAPSULE

Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To prepare a hydrophilic core material-contained polynuclear microcapsule which contains a hydrophilic core material in a stable manner.

**SOLUTION:** A gel is formed with a gel formation material, such as polyhydric alcohol and a lipophilic interface activator. After the formation of W/O emulsion from an aqueous phase and an oil content containing this gel and a hydrophilic core material, this W/O emulsion is dispersed and emulsified, thereby forming W/O/W composite emulsion. Then, the aforesaid W/O emulsion particles are covered by solidifying the outside water phase of the aforesaid W/O/W composite emulsion particles so that a micro capsule of the aforesaid hydrophilic film formation material may be formed, thereby manufacturing a hydrophilic core material-contained polynuclear microcapsule.

-----  
Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-230158

(43) 公開日 平成10年(1998) 9月2日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
B 0 1 J	13/00	B 0 1 J	13/00
A 6 1 J	3/07	A 6 1 J	3/07 M
A 6 1 K	9/50	A 6 1 K	9/50 A
B 0 1 F	17/38	B 0 1 F	17/38
	17/56		17/56
審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 11 頁)			
(21) 出願番号	特願平9-54171	(71) 出願人	000006769 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号
(22) 出願日	平成9年(1997) 2月21日	(72) 発明者	安江 良司 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72) 発明者	赤松 卓 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72) 発明者	貴山 健太郎 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 小島 隆司 (外1名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロカプセルの製造方法

(57) 【要約】

【解決手段】 多価アルコール類等のゲル形成物質と親油性界面活性剤とからゲルを形成し、このゲルと親水性芯物質を含有する水相と油分とからW/O型エマルションを形成した後、このW/O型エマルションを親水性膜形成物質を含有する外水相に分散・乳化させて、W/O/W型複合エマルションを形成し、次いで上記W/O/W型複合エマルション粒子の外水相を固化させることにより、上記W/O型エマルション粒子を覆って上記親水性膜形成物質のマイクロカプセル膜を形成して親水性芯物質含有多核型マイクロカプセルを製造する。

【効果】 親水性芯物質を安定的に内包する親水性芯物質含有多核型マイクロカプセルを調製することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 多価アルコール類、糖類及びアミノ酸類から選ばれる少なくとも一種のゲル形成物質と親油性界面活性剤とからゲルを形成し、このゲルに親水性芯物質を含有する水相及び油分を添加して、上記ゲル形成物質及び上記親水性芯物質を含有する内水相を分散質とするW/O型エマルジョンを形成した後、このW/O型エマルジョンを親水性膜形成物質を含有する外水相に分散・乳化させて、上記W/O型エマルジョン粒子を分散質とするW/O/W型複合エマルジョンを形成し、次いで上記W/O/W型複合エマルジョン粒子の外水相を固化させることにより、上記W/O型エマルジョン粒子を覆って上記親水性膜形成物質のマイクロカプセル膜を形成して、親水性芯物質含有多核型マイクロカプセルを製造することを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、親水性芯物質がマイクロカプセル中に安定性よく内包された親水性芯物質含有多核型マイクロカプセルを調製することができるマイクロカプセルの製造方法に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】従来より、マイクロカプセルは、医薬品、農薬、食品、接着剤、液晶などの多岐にわたる分野で検討され、種々の製品が実用化又は実用化試験に至っているが、親水性芯物質をマイクロカプセル中に安定性よく内包する技術については改良の余地があった。

【0003】即ち、従来のマイクロカプセルの製法を、大きく分けると、界面重合法、*in-situ*重合法等の化学的な方法、コアセルベーション法、界面沈殿法、液中乾燥法、オリフィス法等の物理化学的方法、噴霧乾燥法、乾式混合法等の機械的な方法の3つに分類される。これらの中でも、親水性物質をマイクロカプセル化する方法としては、界面重合法、*in-situ*重合法、液中乾燥法、オリフィス法、コアセルベーション法等を採用することが提案されている。

【0004】例えば、特開昭60-48923号及び特開昭63-36290号公報には、液中乾燥法を利用した例が挙げられており、水溶性物質又は固体を芯物質とすると共に、高分子重合体を含む有機溶剤を油相とし、これらを攪拌機により混合して、油相に水相を攪拌機の剪断力を与えて分散、乳化させる機械乳化によりW/O型エマルジョンを調製し、次いで、このW/O型エマルジョンを界面活性剤を含む水溶液で2次乳化させてW/O/W型複合エマルジョンを調製し、得られたW/O/W型複合エマルジョンから有機溶剤を蒸発させた後、分離、洗浄、乾燥して、水溶性物質又は固体を芯物質としたマイクロカプセルを得る方法が記載されている。しかしながら、この方法により製造されるマイクロ

カプセルは、徐放性マイクロカプセルとして利用されているが、芯物質が膜外に散逸しやすいなどの問題がある。

【0005】また、親水性芯物質を含有する水相と油相とを上記のような機械乳化することによって調製したW/O型エマルジョンを相分離法によりマイクロカプセル化する提案が特公昭37-3874号及び特公昭37-12377号公報等に記載されているが、このW/O型エマルジョンをカプセル化したものは、SDSのような界面活性剤の水溶液に保存すると親水性の芯物質が容易に溶出してしまうなどの欠点がある。

【0006】本発明は、上記事情に鑑みなされたもので、親水性芯物質を安定性よくカプセル中に内包した親水性芯物質含有多核型マイクロカプセルを調製することができるマイクロカプセルの製造方法を提供することを目的とするものである。

## 【0007】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】本発明者は、上記目的を達成するため鋭意検討を行った結果、多価アルコール類、糖類及びアミノ酸類の少なくとも一種と親油性界面活性剤とから一旦ゲルを形成した後、このゲルに親水性芯物質を含有する水相及び油分を添加、混合して、W/O型エマルジョンを調製するゲル乳化法によって得られるW/O型エマルジョンをマイクロカプセル化することにより、上記親水性芯物質を安定性よくマイクロカプセルに内包することができることを知見し、本発明をなすに至った。

【0008】即ち、本発明は、多価アルコール類、糖類及びアミノ酸類から選ばれる少なくとも一種のゲル形成物質と親油性界面活性剤とからゲルを形成し、このゲルに親水性芯物質を含有する水相及び油分を添加して、上記ゲル形成物質及び上記親水性芯物質を含有する内水相を分散質とするW/O型エマルジョンを形成した後、このW/O型エマルジョンを親水性膜形成物質を含有する外水相に分散・乳化させて、上記W/O型エマルジョン粒子を分散質とするW/O/W型複合エマルジョンを形成し、次いで上記W/O/W型複合エマルジョン粒子の外水相を固化させることにより、上記W/O型エマルジョン粒子を覆って上記親水性膜形成物質のマイクロカプセル膜を形成して、親水性芯物質含有多核型マイクロカプセルを製造することを特徴とするマイクロカプセルの製造方法を提供する。

【0009】以下、本発明につき更に詳細に説明すると、本発明のマイクロカプセルの製造方法は、ゲル形成物質である多価アルコール類、糖類及びアミノ酸類と、親油性界面活性剤と、親水性芯物質と、油分と、親水性膜形成物質とを用いるものである。

【0010】ここで、本発明のマイクロカプセルの製造方法は、ゲル乳化法を採用するものであって、多価アルコール類、糖類及びアミノ酸類の1種単独又は2種以上

と親油性界面活性剤とからゲルを調製する。多価アルコール類としては、親油性界面活性剤とによりゲルを形成することができるものであれば、その種類は特に制限されないが、分子内に水酸基の多い方がゲルの形成が容易であることを考慮すれば、通常水酸基が3~12、特に6~12である多価アルコールが好適であり、具体的には、ソルビトール、タリット、アリット、マンニット、テトリット、エリトリット、グルコース、フルクトース、イジット、ガラクトシット、ペンチット、キシリット、ヘキシットなどの糖アルコール、グリセリン、ジグリセリン、ペンタエリスリット等が挙げられ、これらは1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。

【0011】糖類としては、親油性界面活性剤とによりゲルを形成することができるものであれば、その種類は特に制限されず、例えばショ糖、果糖、グルコース等が挙げられ、これらは1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。

【0012】アミノ酸類は、親油性界面活性剤とによりゲルを形成することができるアミノ酸又はアミノ酸塩であれば、その種類は特に制限されないが、アミノ酸を使用する場合は、水によく溶解するものが望ましく、アミノ酸としては、例えばモノアミノモノカルボン酸、アミノ酸塩としては、モノアミノモノカルボン酸のモノナトリウム塩及びモノアミノモノカルボン酸のモノ塩酸塩が好適であり、具体的には、グリシン、L- $\beta$ アラニン、L-ヒドロキシプロリン、L-セリン、L-グルタミン酸モノナトリウム1水和物、L-グルタミン酸モノカリウム1水和物、L-リジンモノ塩酸塩、L-アスパラギン酸モノナトリウム1水和物、L-アスパラギン酸モノカリウム2水和物、L-ヒスチジンモノ塩酸塩、L-アルギニンモノ塩酸塩及びこれらのD体、DL体等が挙げられる。なお、これらのアミノ酸及びその塩は1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。

【0013】本発明の場合、後述する親油性界面活性剤の好適に使用できる範囲を考慮すれば、多価アルコール類、糖類、アミノ酸類の中でも多価アルコール類又は糖類を使用することが好ましく、これらの中でも特にソルビトール、ショ糖、グルコースを用いることが望ましい。なお、本発明の場合、上記ゲル形成物質と親油性界面活性剤とからなるゲルを形成するに当たり、上記ゲル形成物質は水溶液として用いることが望ましく、この場合、ゲル形成物質の濃度は高濃度とすることが好ましく、上記ゲル形成物質の飽和水溶液付近の濃度が好適である。

【0014】これらゲル形成物質の配合量は、ゲル形成物質の種類、活性剤の種類等により適宜選定されるが、通常マイクロカプセル全量に対して、0.5~10%（重量%、以下同様）、特に1~8%程度が望ましい。

配合量が少なすぎると安定なW/O型エマルションが調製できない場合があり、多すぎるとW/O型エマルションの粘度が高くなり、マイクロカプセルの調製が困難になる場合がある。また、ゲル全量に対して、10~70%、特に15~65%程度が望ましい。配合量が多すぎても少なすぎてもゲル形成が困難となる場合がある。

【0015】上記ゲル形成物質と共にゲル形成に使用される親油性界面活性剤としては、ゲルを形成した後、W/O型エマルションを形成することができるものであれば、その種類は特に制限されないが、アミノ酸類と組み合わせゲルを形成する場合、親油性界面活性剤は、1分子中に少なくとも3個以上の水酸基を有する多価アルコールの脂肪酸部分エステルであること、脂肪酸の炭素数が16~18であること、室温で液体であること、HLB値が約2~4であること、それ自体がラメラ構造を有していること、という条件を満たすものが好適に使用され、具体的には、例えばモノグリセリルオレエート、グリセリルモノイソステアレート、ジグリセリルジオレエート、ジグリセリルジイソステアレート、ペンタエリスリトールジイソステアレート、ソルビタンセスキオレエート、ポリオキシソルビトールテトラオレエート等が挙げられる。一方、多価アルコール類又は糖類と組み合わせゲルを形成する場合、特に親油性界面活性剤として、グリセリン高級脂肪酸エステル、ポリグリセリン高級脂肪酸エステル、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル及び蔗糖脂肪酸ポリエステルが好適に使用される。グリセリン高級脂肪酸エステルとしては、グリセリンと炭素数6~20、特に8~18の脂肪酸とのエステル、ポリグリセリン高級脂肪酸エステルとしては、グリセリンの重合度が2~12、特に4~10のポリグリセリンと炭素数6~20、特に8~18の脂肪酸とのエステル、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステルとしては、グリセリンの重合度が2~12、特に4~10のポリグリセリンと縮合リシノレイン酸とのエステル、蔗糖脂肪酸ポリエステルとしては、蔗糖と炭素数6~20、特に8~18の脂肪酸とのエステル組成が、モノエステルが40%以下で、且つジ-、トリ-以上のものが60%以上であるものが挙げられる。

【0016】これらの化合物としては、より具体的には、グリセリン高級脂肪酸エステルとして、モノグリセリルステアレート、モノグリセリルオレエート、モノグリセリルパルミテート等、ポリグリセリン高級脂肪酸エステルとして、デカグリセリルデカステアリン酸エステル、ヘキサグリセリルトリステアリン酸エステル、ヘキサグリセリンペンタステアリン酸エステル、テトラグリセリンモノステアリン酸エステル、テトラグリセリルトリステアリン酸エステル、テトラグリセリンペンタステアリン酸エステル、デカグリセリンデカオレイン酸エステル、デカグリセリンモノカプリル酸エステル、ヘキサグリセリンペンタオレイン酸エステル、テトラグリセリ

ンモノオレイン酸エステル、テトラグリセリンペンタオレイン酸エステル等、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステルとして、ヘキサグリセリン縮合リシノレイン酸エステル、テトラグリセリン縮合リシノレイン酸エステル等、蔗糖脂肪酸ポリエステルとして、蔗糖ステアリン酸ポリエステル、蔗糖パルミチン酸ポリエステル、蔗糖オレイン酸ポリエステル、蔗糖ラウリン酸ポリエステル、蔗糖ベヘニン酸ポリエステル、蔗糖エルカ酸ポリエステル等が挙げられ、これらの中でも、特にヘキサグリセリン縮合リシノレイン酸エステル、テトラグリセリン縮合リシノレイン酸エステル等のポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステルがより好適に使用される。上記界面活性剤は、その1種を単独で又は2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。なお、本発明の場合、上記界面活性剤以外の界面活性剤を適宜選定して併用することもできる。

【0017】上記界面活性剤の配合量は、その種類等により適宜選定することができるが、上記ゲル形成物質との配合割合が、ゲル形成物質／界面活性剤＝1／1～30／1、特に3／2～25／1（重量比）程度が望ましい。界面活性剤の配合割合が大きすぎても小さすぎても、ゲル形成が困難になる場合がある。また、W／O型エマルション全量に対して、0.5～10％、特に1～8％程度が望ましい。界面活性剤の配合量が少なすぎるとエマルション形成が困難となる場合があり、配合量が多すぎると例えば親水性芯物質の含有量が低下したり、原料費が高くなる場合がある。なお、本発明の場合、W／O型エマルションを形成するに当たり、形成されたゲルに上記親油性界面活性剤を追加配合することもできる。

【0018】本発明のマイクロカプセルの製造方法において、芯物質となる親水性芯物質としては、化粧品、医薬品、食品等の有効成分又は生理活性物質として使用される物質が好適に使用され、具体的には、例えばアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ビタミンB類等の水溶性ビタミン類、リパーゼ、プロテアーゼ、デキストラナーゼ等の水溶性酵素類、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、ノニオン性界面活性剤等の界面活性剤、フッ化ナトリウム、乳酸、水溶性色素、植物抽出液などを挙げることができ、これらは1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。なお、本発明の場合、上記親水性芯物質を水に溶解して内水相とするに当たり、本発明の目的を妨げない範囲で上記親水性芯物質に加えて他の物質を通常量で配合することもでき、例えば安定化剤としてキサンタンガム、ゼラチン、ペクチン、メチルセルロース等の水溶性高分子を1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせ配合することもでき、また、上記ゲルとは別に、蔗糖、グルコース等の糖類を1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせ配合することもできる。

【0019】上記親水性芯物質の配合量は、その種類、用途により適宜選定することができるが、マイクロカプセル全量に対して、0.01～10％、特に0.1～8％程度が望ましい。親水性芯物質の配合量が少なすぎると十分な有効性、生理活性等が得られない場合があり、親水性芯物質の配合量が多すぎるとマイクロカプセル化が困難となる場合がある。また、W／O型エマルション形成時における上記親水性芯物質からなる水相と上記ゲル形成物質及び親油性界面活性剤からなるゲルとの重量割合は、水相／ゲル＝1／3～10／1、特に1／2～6／1程度が望ましい。上記範囲以外では、エマルション形成が困難となる場合がある。

【0020】本発明に用いる油分としては、その種類は特に制限されるものではなく、種々の油性成分を使用することができるが、これらの中でも親水性芯物質が上記のような有効成分又は生理活性物質である場合は、食用、飲用、皮膚塗布用などとして利用することができ、且つ親水性芯物質の安定性などを阻害することなく包含することができるものが好適に使用され、このような油分として、例えばコーン油、大豆油、落花生油、綿実油等の植物油、牛脂、豚脂、イカ油、鯨油等の動物油、中鎖トリグリセリド等の合成油などを挙げることができ、これらは1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。

【0021】上記油分の配合量は、その種類等により適宜選定することができるが、マイクロカプセル全量に対して、2～40％、特に4～35％程度が望ましい。上記範囲以外では、上記親水性芯物質を安定性よく内包するマイクロカプセルを形成することが困難となる場合がある。また、同様の理由により、W／O型エマルション形成時における上記油分と上記ゲル形成物質及び親油性界面活性剤からなるゲルとの重量割合は、油分／ゲル＝1／15～10／1、特に1／13～9／1程度が望ましく、上記水相との割合は、油分／水相が6／1～1／3、特に5／1～1／2であることが望ましい。なお、本発明の場合、W／O型エマルションを形成するに当たり、上記油分に上記親油性界面活性剤を追加配合することもでき、また、本発明の目的を損なわない範囲で他の界面活性剤を配合することができる。

【0022】本発明における親水性膜形成物質としては、マイクロカプセル膜を形成することができるものであれば、その種類は特に制限されるものではなく、親水性芯物質が上記のような有効成分又は生理活性物質である場合は、食用、飲用、皮膚塗布用などとして利用することができ、且つマイクロカプセル膜を容易に形成することができるものが好適であり、このような物質としては、例えば低温から高温又は高温から低温の温度変化によってゲル化する水溶性高分子化合物等が挙げられ、具体的には、ゼラチン、寒天、カラギーナン、ジェランガム、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、グルコ

マンナン、カードラン及びファーセラン等を挙げることができ、これらは1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。なお、上記水溶性高分子化合物の場合、ゼラチン、寒天、カラギーナン、ジェランガム、グルコマンナン及びファーセランは、高温から低温への温度変化によってゲル化するものであり、更にカラギーナン（カッパカラギーナン）はカリウムイオン、ファーセランはアルカリの存在下でそれぞれゲル化する。また、ポリビニルアルコール、メチルセルロース及びカードランは、低温から高温への温度変化によってゲル化する。

【0023】上記親水性膜形成物質の配合量は、その種類等により適宜選定することができるが、マイクロカプセル全量に対して、0.5～20%、特に1～15%程度が望ましい。親水性膜形成物質の配合量が少なすぎると、上記親水性芯物質を安定性よく内包するマイクロカプセルを形成することが困難となる場合があり、親水性膜形成物質の配合量が多すぎると、相対的に芯物質の含有量が低下してしまうので好ましくない。また、同様の理由により、W/O/W型複合エマルジョンにおける上記親水性膜形成物質からなる外水相とW/O型エマルジョンとの重量割合は、外水相/(W/O型エマルジョン)が1～100、特に2～10であることが望ましい。

【0024】なお、本発明の場合、上記親水性膜形成物質を水等の水性溶媒に溶解して外水相を調製するに当たり、その濃度は、W/O/W型複合エマルジョンの形成、その後のマイクロカプセル膜の形成等の操作性などを考慮して適宜選定されるものであり、また、本発明の目的を損なわない範囲で他の水溶性成分を配合することもできる。

【0025】本発明のマイクロカプセルの製造方法は、まず、上記ゲル形成物質と親油性界面活性剤とからゲルを形成した後、このゲルに親水性芯物質を含有する水相及び油分を添加して、親油性界面活性剤と油分からなる油相中に上記ゲル形成物質と親水性芯物質とを含有する内水相が分散・乳化したW/O型エマルジョンを形成する。次いで、このW/O型エマルジョンを親水性膜形成物質を含有する外水相に分散・乳化させて、上記W/O型エマルジョン粒子を分散質とするW/O/W型複合エマルジョンを形成した後、上記W/O/W型複合エマルジョン粒子の外水相を固化させることにより、上記W/O型エマルジョン粒子を覆って上記親水性膜形成物質のマイクロカプセル膜を形成して、W/O/W型構造の多核型マイクロカプセルを製造する。

【0026】ここで、ゲルの形成温度は、ゲルの凝固点以上であって、親油性界面活性剤の曇点以下であることが望ましく、具体的には20～60℃程度が好適である。

【0027】また、ゲル形成物質と親油性界面活性剤と

を混合してゲルを形成する際の攪拌装置は、その機種は特に制限されないが、系の粘度がゲル形成に伴って高粘度となることを考慮すれば、高粘度物を全体混合できるものが望ましく、例えばパドル、ニーダー、ナウターミキサー等が好適に使用される。

【0028】ここで、本発明のマイクロカプセルの製造方法の場合、上記ゲル形成物質と界面活性剤とからなるゲルの粘度は、200～2500 Pa・s、特に300～2000 Pa・sであることが好ましい。粘度が高すぎるとW/O型エマルジョンにゲルの粒子が残存する場合があり、粘度が低すぎると安定なW/O型エマルジョンの調製が困難になる場合がある。なお、ゲル粘度の調整は、ゲル形成物質の濃度、これらの配合量や界面活性剤とゲル形成物質との比によって行うことができる。

【0029】次に、上記ゲルに親水性芯物質を含有する水相及び油分を添加して、W/O型エマルジョンを形成する場合、その形成温度は、水相、油分が固化しない程度の温度であればよく、形成温度が高すぎると、水が蒸発して組成が変わってしまい、安定な乳化物が調製できない。

【0030】また、これら各成分を混合する場合、容器内にこれらを添加する順序は特に制限されず、全部を同時に添加してもよい。なお、上記水相は、例えば適宜成分を添加した水に上記親水性芯物質を常法により溶解して調製することができる。

【0031】上記各成分を混合する際に使用される攪拌装置は、その機種は特に制限されないが、系の粘度がW/O型エマルジョンのW/O比により高粘度になる場合もあることを考慮すれば、高粘度物を全体混合できる剪断力の高い羽根を有するものが望ましく、更に本発明の場合、マイクロカプセルにおける親水性芯物質の内包安定性を考慮すれば、W/O型エマルジョンの内水相粒子径を0.25～15 μm、特に0.5～10 μmとすることが好ましいため、W/O型エマルジョンの内水相粒子を細かくすることができるタイプのものが望ましい。ここで、攪拌装置のタイプとしては、1組の羽根によって剪断力を確保する装置と複数組の羽根によって剪断力を確保する装置との2種類に大別できる。以下、W/O型エマルジョン形成時の攪拌装置、攪拌条件について図面を用いて説明する。

【0032】本発明の製造方法においてW/O型エマルジョンを形成させるためには、ある程度強い剪断力をかけることができ、全体混合ができるタイプのものが好ましい。

【0033】従って、W/O型エマルジョンを形成させる攪拌装置としては、複数組の羽根を備えた装置が好適に使用され、例えば図1に示すように、攪拌槽1内にある程度強い剪断力をかけることができる羽根2とその周囲を囲う内径D'のステーター3、全体混合を行うことができる掻き取り型の羽根4とを備えた装置が使用され

る。このような装置の場合、攪拌特性を考えると、剪断力は攪拌槽1内での羽根2先端の周速が支配的であるので、ある程度強い剪断力を付加するには羽根2先端の周速に着目する必要がある、この場合、ある程度強い剪断力を付加するには、羽根2先端の周速 $U_t$  [m/s]のレベルを0.5m/s以上、好ましくは0.7m/s以上10m/s以下、より好ましくは1m/s以上8m/s以下とすることが好ましい。なお、羽根2先端の周速 $U_t$ は、下記式により算出することができる。

$$【0034】 U_t = \pi \times n \times d$$

$n$ : 羽根回転数 [rps],  $d$ : 羽根径 [m]

【0035】また、この装置の場合、上記周速 $U_t$ に着目すると共に、羽根2の周囲を囲うステーター3の内径 $D$ に関するファクターを考慮する必要がある、そのためには下記式で定義される見掛けの剪断速度を0.5~1000 [s<sup>-1</sup>]程度とすることが好ましい。

$$【0036】 \text{見掛けの剪断速度} = U_t / (D - d)$$

$U_t$ : 周速 [m/s],  $d$ : 羽根径 [m], ステーター内径:  $D$  [m]

【0037】また、複数組の羽根を備えた装置の場合、上記装置とは別に図2に示すように、ある程度強い剪断力をかけることができる羽根2と全体混合を行うことができる掻き取り型の羽根4とを備えた装置も使用される。このような装置の場合、ある程度強い剪断力を付加するには、上記のように羽根2先端の周速に着目する必要がある、その程度は、 $U_t$  [m/s]のレベルを2m/s以上、好ましくは4m/s以上30m/s以下、より好ましくは6m/s以上25m/s以下とすることが好ましい。

【0038】上記のような複数組の羽根を備えた装置において、上記攪拌特性を付与できる羽根2としては、ホモミキサー、ディスパーミキサー等が例示されるが、通常これらの羽根径と攪拌層径との比 $D/d$ は、0.1~0.5程度であり、系の粘度がW/O型エマルションのW/O比により高くなることを考慮すれば、このような羽根2のみでは攪拌槽全体を混合するには力不足である。そこで、高粘度物の混合に適した掻き取り型の羽根4が好適に使用されるが、この場合、強い剪断力を付加する羽根2に効率的に液を供給するためには、掻き取り型の羽根4の先端の周速として0.5m/s以上の流動を付加することが好ましい。

【0039】上記のような攪拌特性を有する装置としては、例えばアジホモミキサー、ハイブリードミキサー、逆流ミキサー等が好適に使用される。

【0040】上記のような攪拌装置を用いて、上記剪断力を加えて攪拌することによって、W/O型エマルションを形成することができるが、この場合、攪拌時間は1~120分間、特に5~90分間程度が好適である。

【0041】上記W/O型エマルションと親水性膜形成物質を含有する外水相とを混合してW/O/W型複合エ

マルションを形成する場合、その形成温度は、30~70℃程度が好適であり、温度が高すぎるとW/O型エマルションが不安定になる場合があり、低すぎると膜材がゲル化してカプセルが調製できなくなる場合がある。

【0042】また、これら各成分を混合する場合、容器内にこれらを添加する順序は特に制限されず、全部を同時に添加してもよい。なお、上記外水相は、例えば適宜成分を添加した水に上記親水性膜形成物質を常法により溶解し、更に親水性膜形成物質の種類により必要に応じて上記親油性界面活性剤やその他適宜乳化剤等を加えて調製することができる。

【0043】上記各成分を混合する際に使用される攪拌装置は、その機種は特に制限されないが、本発明においてW/O/W型複合エマルションを形成させるに当たり、剪断力が強すぎるとW/O型エマルションが破壊されてしまい、一方、剪断力が弱すぎるとW/O/W型複合エマルションが形成し難くなり、カプセル化率が低下してしまう。従って、本発明においてW/O/W型複合エマルションを形成する場合、本発明の効果をより有効ならしめるためには、W/O/W型複合エマルション形成時の剪断力についても注目することが望ましい。従って、ここで使用される攪拌装置は、W/O型エマルションを破壊することなく、且つW/O/W型複合エマルションを形成し易い程度の攪拌力をかけることができるタイプのものが好適に使用される。以下、W/O/W型複合エマルション形成時の攪拌装置及び攪拌条件について図面を用いて説明する。

【0044】即ち、上記W/O/W型複合エマルションを調製する際に使用される攪拌装置は、1組の羽根で全体混合と上記剪断力を確保できるものが好ましく、このような装置として、例えば図3に示すような装置が使用され、この装置の場合、上記と同様に剪断力は攪拌槽1内での羽根2先端の周速が支配的であり、全体混合については、攪拌槽1全体における単位液体積当たりの羽根2の回転による動力や攪拌槽1全体における単位液体積当たりの羽根2の吐出量が支配的である。従って、このような装置において、W/O型エマルションを破壊せず、且つW/O/W型複合エマルションを形成し易い剪断力を付加するには、羽根2先端の周速 $U_t$  [m/s]のレベルが、装置の大きさにはかわらず0.1~5m/s、好ましくは0.2~4.5m/s、より好ましくは0.3~4m/sとすることが好ましい。

【0045】また、この装置の場合、全体混合力を確保するには、装置の大きさに関するファクターを考慮する必要がある、そのためには、上記 $D$ に代えて攪拌槽の内径 $D$ を用いて算出された見掛けの剪断速度によって規定することが望ましい。上記のような装置の場合、羽根2先端の周速 $U_t$ を一定にすると、装置が大きくなるにつれて、羽根2と攪拌槽1との間の距離が大きくなり、見掛けの剪断速度の値は小さくなるものである。このよ

うな見掛けの剪断速度を用いて上記剪断力を規定する場合、見掛けの剪断速度が $0.5 \sim 1000 [s^{-1}]$ 程度とすることが好ましい。

【0046】また、剪断力と全体混合の同時確保をするには、羽根径 $d$ と撹拌槽径 $D$ との比 $d/D$ を $0.2$ 以上にすることが好ましい。なお、その上限は $0.9$ であることが望ましい。このような撹拌特性を有する具体的な装置としては、例えばパドル、プロペラ、タービン等を使用した撹拌機が好適である。

【0047】上記のような撹拌装置を用いて、上記剪断力を加えて撹拌することによって、上記 $W/O/W$ 型複合エマルジョンを形成することができるが、この $W/O/W$ 型複合エマルジョンを形成する場合、撹拌時間は $1 \sim 120$ 分間、特に $5 \sim 90$ 分間程度が好適である。なお、上記 $W/O/W$ 型複合エマルジョン中の $W/O$ 型エマルジョン粒子径は、 $5 \sim 300 \mu m$ 、特に $10 \sim 200 \mu m$ 程度であることが好ましい。

【0048】本発明の製造方法において、この $W/O/W$ 型複合エマルジョンの粒子の親水性膜形成物質を含有した外水相を固化して、マイクロカプセル化する方法としては、エマルジョンの組成等により公知の方法を適宜選定することができ、例えば相分離法、液中硬化法、スプレークーリング法、滴下法等によりマイクロカプセル化することができるが、本発明の場合、これらの中でもスプレークーリング法、滴下法が好適である。

【0049】具体的には、例えば親水性膜形成物質として、上述したように例えば温度変化によりゲル化する水溶性高分子化合物を使用した $W/O/W$ 型複合エマルジョンを滴下法によって、マイクロカプセル化する場合、上記 $W/O/W$ 型複合エマルジョンに対し、更に適宜油分、例えばコーン油、大豆油、落花生油、綿実油等の植物油、牛脂、豚脂、イカ油、鯨油等の動物油、中鎖トリグリセリド等の合成油などに必要に応じて適宜界面活性剤、例えばグリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、蔗糖脂肪酸エステル等を油分/界面活性剤 $=0.1 \sim 5$ 、特に $0.5 \sim 3$ （重量比）程度で混合した外油相成分を $W/O/W$ 型複合エマルジョン全量に対して $1 \sim 40\%$ 、特に $10 \sim 20\%$ 程度配合する。そして、例えば図3に示したように1組の羽根で全体混合と剪断力を確保する装置を使用する場合、剪断力として羽根先端の周速 $0.5 \sim 6 [m/s]$ 、見掛けの剪断速度 $0.5 \sim 60 [s^{-1}]$ を付加して $W/O/W/O$ 型複合エマルジョンを形成した後、この $W/O/W/O$ 型複合エマルジョンを親水性膜形成物質が固化するように親水性膜形成物質のゲル化温度以下、例えばゲル化温度より $1 \sim 20^\circ C$ 、特に $5 \sim 15^\circ C$ 以下に冷却、又は親水性膜形成物質のゲル化温度以上、例えばゲル化温度より $1 \sim 20^\circ C$ 、特に $5 \sim 15^\circ C$ 以上に加温することによって外水相を固化させて、マイクロカプセル膜を形成した

後、外油相を例えば減圧濾過により、油分を除去し、次いで、石油エーテル、ヘキサン等の溶剤を用いてマイクロカプセル膜の膜壁の油分を洗浄して、油分を除去する方法が好適に採用される。

【0050】また、スプレークーリング法を採用する場合、例えば図4に示すように、タワー11内の上部にフィード12を備えたアトマイザー13が配設されたマイクロカプセル化装置を使用して、フィード12を経て供給された $W/O/W$ 型複合エマルジョンをアトマイザー13より、線速 $0.1 \sim 2 m/s$ 、特に $0.2 \sim 1 m/s$ 程度で上記のゲル化点温度以下（又は以上）に調節されたタワー11内に噴霧することによって、外水相を固化させて、マイクロカプセル膜を形成する方法が好適に採用される。

【0051】

【発明の効果】本発明のマイクロカプセルの製造方法によれば、ゲル形成を経てエマルジョンを形成する乳化法により調製された $W/O$ 型エマルジョンをマイクロカプセル化することによって、同じ組成のものでもアジホモミキサー等の高剪断力型の乳化機の機械力のみによって得られる $W/O$ 型エマルジョンよりも親水性芯物質を安定的に内包する親水性芯物質含有多核型マイクロカプセルを調製することができる。

【0052】

【実施例】以下、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

【0053】〔実施例1〕 $70\%$ ソルビトール水溶液14.0重量部とポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル（ヘキサグリセリン縮合リシノレイン酸エステル）6.0重量部を室温にてパドル撹拌により混合して粘稠ゲルを形成した。次いで、この粘稠ゲル20.0重量部に $20\%$ アスコルビン酸水溶液19.3重量部及びMCT（中鎖トリグリセリド、商品名：ODD、日清製油（株）製、以下同様）60.7重量部をホモミキサー（特殊機化（株）製）を使用して、羽根先端の周速 $5 m/s$ 、 $60^\circ C$ で芯（W）の粒子径が $0.5 \mu m$ になるまで30分間撹拌して $W/O$ 型エマルジョンを調製した後、予め溶解しておいた $20\%$ ゼラチン水溶液75.0重量部にこの $W/O$ 型エマルジョン25.0重量部を添加して、パドル撹拌により羽根先端の周速 $1 m/s$ 、 $60^\circ C$ で10分間撹拌して $W/O/W$ 型複合エマルジョンを調製した。更に、この $W/O/W$ 型複合エマルジョン10.0重量部をコーン油50.0重量部中に添加し、上記パドル撹拌を用いて羽根先端の周速 $0.2 m/s$ 、 $60^\circ C$ で5分間撹拌して、所定粒径の $W/O/W/O$ 型複合エマルジョンを調製した後、この $W/O/W/O$ 型複合エマルジョンを撹拌しながら $20^\circ C$ まで冷却してゼラチンを固化させた。冷却後、 $W/O/W$ 複合エマルジョンの分散媒として利用したコーン油を吸引濾過により



分離し、次いで、石油エーテルにて洗浄して、アスコルビン酸水溶液のマイクロカプセルを調製した。

【0054】この時のマイクロカプセルの平均カプセル径は500 $\mu$ mでカプセル化率は90%であった。

【0055】[実施例2] 20%グルタミン酸ナトリウム水溶液23.0重量部とオレイン酸モノグリセリド1.0重量部を室温にてパドル攪拌により混合して粘稠ゲルを形成した。次いで、この粘稠ゲル24.0重量部に5%デキストラナーゼ水溶液10.3重量部及びコーン油65.7重量部を添加して、ホモミキサー（特殊機化（株））を使用して羽根先端の周速7m/s、60℃で芯（W）の粒子径が0.5 $\mu$ mになるまで20分間攪拌してW/O型エマルジョンを調製した後、予め溶解しておいた20%ゼラチン水溶液75.0重量部にこのW/O型エマルジョン25.0重量部を添加して、上記パドル攪拌を用いて羽根先端の周速1.5m/s、60℃で10分間攪拌してW/O/W型複合エマルジョンを調製した。更に、このW/O/W型複合エマルジョン10.0重量部をコーン油50.0重量部中に添加して、上記パドル攪拌を用いて羽根先端の周速0.2m/s、60℃で10分間攪拌して、所定粒径のW/O/W/O型複合エマルジョンを調製した後、このW/O/W/O型複合エマルジョンを攪拌しながら20℃まで冷却して、ゼラチンを固化させた。冷却後、W/O/W型複合エマルジョンの分散媒として利用したコーン油を吸引戸過により分離し、次いで石油エーテルにて洗浄して、デキストラナーゼ水溶液のマイクロカプセルを調製した。

【0056】この時のマイクロカプセル平均粒子径は400 $\mu$ mでカプセル化率は90%であった。

【0057】[実施例3] 70%ソルビトール水溶液14.0重量部とポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル（ヘキサグリセリン縮合リシノレイン酸エステル）6.0重量部を室温にてパドル攪拌により混合して粘稠ゲルを形成した。次いで、この粘稠ゲル20.0重量部に10%フッ化ナトリウム水溶液36.0重量部及びMCT44.0重量部を添加して、ホモミキサー（特殊機化（株））を使用して羽根先端の周速5m/s、60℃で芯（W）の粒子径が0.5 $\mu$ mになるまで30分間攪拌してW/O型エマルジョンを調製した後、予め溶解しておいた2%寒天水溶液75.0重量部にこのW/O型エマルジョン25.0重量部を添加して、上記パドル攪拌を用いて羽根先端の周速3m/s、60℃で10分間攪拌してW/O/W型複合エマルジョンを調製した。更に、このW/O/W型複合エマルジョンをスプレークーリング法により、線速0.5m/sで設定温度10℃のタワー内に噴霧して、カプセル化した。

【0058】この時のマイクロカプセルの平均粒子径は700 $\mu$ mでカプセル化率は、95%であった。

【0059】[実施例4] 20%グリシン水溶液20.0重量部とオレイン酸モノグリセリド1.0重量部を室

温にてパドル攪拌により混合して粘稠ゲルを形成した。次いで、この粘稠ゲル21.0重量部に20%アスコルビン酸ナトリウム水溶液13.3重量部及びコーン油65.7重量部を添加して、ホモミキサー（特殊機化（株））を使用して羽根先端の周速6m/s、60℃で芯（W）の粒子径が0.5 $\mu$ mになるまで10分間攪拌してW/O型エマルジョンを調製した後、予め溶解しておいた3%ジェランガム水溶液75.0重量部にこのW/O型エマルジョン25.0重量部を添加して、上記パドル攪拌を用いて羽根先端の周速2m/s、60℃で20分間攪拌してW/O/W型複合エマルジョンを調製した。このW/O/W型複合エマルジョンをスプレークーリング法により、線速1m/sで設定温度10℃のタワー内に噴霧して、カプセル化した。

【0060】この時のマイクロカプセルの平均粒子径は800 $\mu$ mでカプセル化率は95%であった。

【0061】[比較例1] アスコルビン酸1.0重量部とソルビトール2.4重量部を精製水4.9重量部に溶解した水相とポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル（ヘキサグリセリン縮合リシノレイン酸エステル）1.5重量部をMCT15.2重量部に溶解した油相とをホモミキサー（特殊機化（株）製）を使用して、羽根先端の周速8m/s、室温で芯（W）の粒子径が0.5 $\mu$ mになるまで30分間攪拌してW/O型エマルジョンを調製した後、予め溶解しておいた20%ゼラチン水溶液75.0重量部にこのW/O型エマルジョン25.0重量部を添加して、パドル攪拌により羽根先端の周速1m/s、60℃で10分間攪拌してW/O/W型複合エマルジョンを調製した。更に、このW/O/W型複合エマルジョン10.0重量部をコーン油50.0重量部中に添加し、上記パドル攪拌を用いて羽根先端の周速0.2m/s、60℃で5分間攪拌して、所定粒径のW/O/W/O型複合エマルジョンを調製した後、このW/O/W/O型複合エマルジョンを攪拌しながら20℃まで冷却してゼラチンを固化させた。冷却後、W/O/W複合エマルジョンの分散媒として利用したコーン油を吸引戸過により分離し、次いで石油エーテルにて洗浄して、アスコルビン酸水溶液のマイクロカプセルを調製した。

【0062】この時のマイクロカプセルの平均カプセル径は500 $\mu$ mでカプセル化率は45%であった。

【0063】[比較例2] デキストラナーゼ0.1重量部とグルタミン酸ナトリウム1.2重量部を精製水7.0重量部に溶解した水相とオレイン酸モノグリセリド0.3重量部をコーン油16.4重量部に溶解した油相とをホモミキサー（特殊機化（株））を使用して羽根先端の周速8m/s、室温で芯（W）の粒子径が0.5 $\mu$ mになるまで10分間攪拌してW/O型エマルジョンを調製した後、予め溶解しておいた20%ゼラチン水溶液75.0重量部にこのW/O型エマルジョン25.0重量部を添加して、上記パドル攪拌を用いて羽根先端の周

速1.5m/s、60℃で10分間攪拌してW/O/W型複合エマルジョンを調製した。更に、このW/O/W型複合エマルジョンをスプレーコーリング法により、線速1m/sで設定温度10℃のタワー内に噴霧して、カプセル化した。

【0064】この時のマイクロカプセルの平均粒子径は400μmでカプセル化率は50%であった。

【0065】〔比較例3〕アスコルビン酸ナトリウム水溶液0.7重量部とグリシン1.0重量部とを精製水6.6重量部に溶解した水相とオレイン酸モノグリセリド0.3重量部をMCT16.4重量部に溶解した油相とをホモミキサー（特殊機化（株））を使用して羽根先端の周速8m/s、室温で芯（W）の粒子径が0.5μmになるまで30分間攪拌してW/O型エマルジョンを調製した後、予め溶解しておいた3%ジェランガム水溶液75.0重量部にこのW/O型エマルジョン25.0重量部を添加して、パドル攪拌を用いて羽根先端の周速8m/s、60℃で10分間攪拌してW/O/W型複合エマルジョンを調製した。このW/O/W型複合エマルジョン10.0重量部をコーン油50.0重量部に添加して、上記パドルを用いて羽根先端の周速0.1m/s、

60℃で5分間攪拌して、所定粒径のW/O/W/O型複合エマルジョンを調製した後、攪拌しながら20℃まで冷却して、ジェランガムを固化させた。冷却後、W/O/W型複合エマルジョンの分散媒として利用したコーン油を吸引濾過により分離し、次いで石油エーテルにて洗浄して、アスコルビン酸水溶液のマイクロカプセルを調製した。

【0066】この時のマイクロカプセルの平均粒子径は800μmでカプセル化率は55%であった。

【0067】上記実施例及び比較例のマイクロカプセルにつき、以下の漏れ試験を行った。結果を表1に示す。なお、表中の%は重量%を意味する。

＜漏れ試験＞実施例及び比較例で調製したマイクロカプセルを5gとり、ドデシル硫酸ナトリウム1.4%水溶液50g中に浸漬し、25℃で1日間放置する。

【0068】1日間放置後、ドデシル硫酸ナトリウム水溶液中に溶出した芯物質（アスコルビン酸、デキストラナーゼ、フッ化ナトリウム又はアスコルビン酸ナトリウム）を定量し、漏れ率を測定した。

【0069】

【表1】

		実施例				比較例		
		1	2	3	4	1	2	3
内水相 (W)	アスコルビン酸	1.0	—	—	—	1.0	—	—
	デキストラナーゼ	—	0.1	—	—	—	0.1	—
	フッ化ナトリウム	—	—	0.9	—	—	—	—
	アスコルビン酸ナトリウム	—	—	—	0.7	—	—	0.7
	ソルビトール	2.4	—	2.4	—	2.4	—	—
	グルタミン酸ナトリウム	—	1.2	—	—	—	1.2	—
	グリシン	—	—	—	1.0	—	—	1.0
	精製水	4.9	7.0	9.2	6.6	4.9	7.0	6.6
油相 (O)	ヘキサグリセリン縮合リ シノレイン酸エステル	1.5	—	1.5	—	1.5	—	—
	オレイン酸モノグリセリ ド	—	0.3	—	0.3	—	0.3	0.3
	MCT	15.2	—	11.0	—	15.2	—	—
	コーン油	—	16.4	—	16.4	—	16.4	16.4
膜 (W)	ゼラチン	15.0	15.0	—	—	15.0	15.0	—
	寒天	—	—	1.5	—	—	—	—
	ジェランガム	—	—	—	2.3	—	—	2.3
	精製水	60.0	60.0	73.5	72.7	60.0	60.0	72.7
合計 (%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
W/O乳化法		ゲル 乳化	ゲル 乳化	ゲル 乳化	ゲル 乳化	機械 乳化	機械 乳化	機械 乳化
芯の粒子径 ( $\mu\text{m}$ )		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
W/O/W乳化時の剪断力 ( $\text{m/s}$ )		1.0	1.5	3.0	2.0	1.0	1.5	8.0
カプセル粒径 ( $\mu\text{m}$ )		500	400	700	800	500	400	800
カプセル化率 (%)		90	90	95	95	45	50	55
芯物質の漏れ (%)		7	7	5	3	65	60	30

【0070】表1の結果から、本発明の製造方法によれば、親水性芯物質を高いカプセル化率でカプセル化することができるのみならず、親水性芯物質の漏れが少ないことが認められる。

【0071】なお、上記実施例1～4の場合、ゲルからW/O型エマルジョンを形成する際に、ホモミキサーの羽根先端の周速5～7m/sによる剪断力の付加によって安定なエマルジョンが形成されたのに対して、ゲル形成を経ないでW/O型エマルジョンを形成する比較例1～3の場合、羽根先端の周速を8m/sにしないと安定なエマルジョンが形成されず、上記実施例と同じ剪断力

ではエマルジョン形成直後であっても不安定なエマルジョンしか得られなかった。

【図面の簡単な説明】

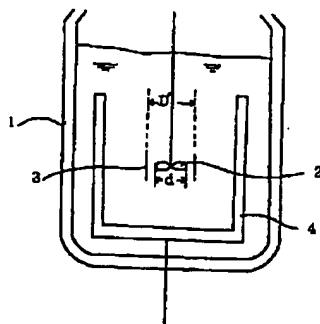
【図1】本発明においてエマルジョンを調製する装置の一例の概略断面図である。

【図2】本発明においてエマルジョンを調製する装置の他の例の概略断面図である。

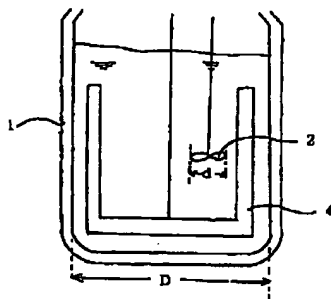
【図3】本発明においてエマルジョンを調製する装置のさらに他の例の概略断面図である。

【図4】本発明においてマイクロカプセルを調製する装置の一例の概略断面図である。

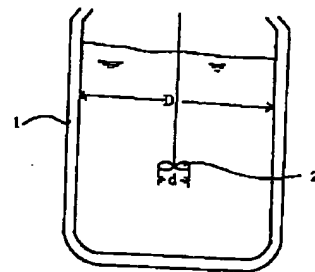
【図1】



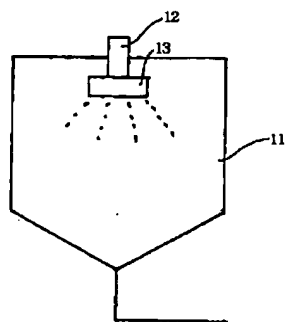
【図2】



【図3】



【図4】



---

フロントページの続き

(72)発明者 永合 一雄  
東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオ  
ン株式会社内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**